Aus dem pharmakologischen Institut der
Universität Bern

Über die Diffusion ätherischer Öle durch die Haut und ihr Nachweis in der Exspirationsluft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Walter Stähli
Ass.-Arzt, Bern

Buchdruckerei Lüdin AG. Liestal 1940

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Bürgi
von der medizinischen Fakultät zum Druck
als Dissertation genehmigt.

Bern, den 28. Februar 1940

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. *J. Klaesi.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über die Diffusion ätherischer Öle durch die Haut und ihr Nachweis in der Exspirationsluft

Vorerst möchte ich über die ätherischen Öle in kurzer Zusammenfassung einige Angaben über Wirksamkeit und Anwendung in der Medizin machen. Auf die chemische Zusammensetzung wird nicht näher eingegangen; sie ist ziemlich kompliziert und meistens sehr verschieden, doch enthalten viele ätherische Öle Terpene nebst anderen aromatischen Stoffen, die dem einzelnen Öl den typischen Geruch verleihen. Ihre Wirkung ist im allgemeinen eine antiseptische, im Munde erzeugen sie starken Speichelfluss, auf die Schleimhaut des Magendarm- und Respirationstraktus wirken sie ebenfalls stark sekretionsfördernd. Ferner haben sie diuretische Eigenschaften; in grösseren Dosen können starke Nierenreizungen hervorgerufen werden. Auf die Haut aufgetragen erzeugen sie ein Hitzegefühl verbunden mit einer deutlich sichtbaren Hyperämie. Diese beiden Symptome konnten bei den angestellten Versuchen sehr gut beobachtet werden, besonders deutlich ausgeprägt war die Hyperämie beim Versuch mit Ol. Terebinthinae. Die gleiche Reaktion lässt sich ja übrigens auch gut bei Patienten beobachten, denen Senfwickel aufgelegt werden (Senföl gehört bekanntlich auch zu den ätherischen Ölen). Die Wirkung ist oft so intensiv, dass es bis zur Blasenbildung kommt.

So vielseitig ihre Wirkung im Organismus ist, so vielseitig ist ihre Anwendung in und ausserhalb der Medizin. Viel gebraucht im Haushalt und bei der Herstellung von Medikamenten werden einzelne ätherische Öle als Geschmackskorrigentia, andere, z. B. das Thymianöl, als Exspektorans, ebenfalls das bekannte Ol. anisi. Ferner zu Einreibungen und Packungen gegen rheumatische und entzündliche Affektionen. Wie oben erwähnt auch als Diuretika und als Beruhigungsmittel. Ihre grösste Anwendung erfahren die ätherischen Öle noch heute in der Volksmedizin, wo sie weit verbreitete und geschätzte Medikamente darstellen, die so ziemlich gegen alle Krankheiten angewandt werden und zwar meistens in

Form von alkoholischen Lösungen und Salben, die eingerieben oder auf die Haut aufgelegt werden, erstere auch per os eingenommen werden. Deshalb ist es interessant, diese Diffusionsverhältnisse durch die Haut an Hand von Tierexperimenten zu untersuchen.

Es sind unter der Leitung von Prof. Bürgi schon früher ähnliche Arbeiten gemacht worden u. a. wurden Versuche mit CO_2 = Kohlensäure, H_2S = Schwefelwasserstoff, Hg = Quecksilber, Salzlösungen usw. angestellt. Die von mir untersuchten ätherischen Öle sind folgende: Ol. Eucalypti, Ol. Thymii, Ol. Citrii, Ol. Therebinthinae, Ol. Rosmarini, Ol. Bergamotti, Ol. Pini, Ol. Juniperi und Ol. Lavendulae. Es wurden in dieser Arbeit speziell untersucht:

1. Ob das zu untersuchende Öl durch die Haut hindurch diffundiert und in der Exspirationsluft nachgewiesen werden kann.

2. In welcher Zeit es durch die Haut aufgenommen wird und in der Exspirationsluft nachgewiesen werden kann.

Für die angewandten Versuche wurden ausschliesslich männliche, ausgewachsene Kaninchen verwendet. Die Apparatur war schon in den früheren Arbeiten in Verwendung und wird hier nur kurz geschildert. Es wird dem männlichen Kaninchen, das mit dem Rücken nach unten auf ein Gestell aufgebunden ist, ein nach unten offenes Gefäss, das mit 2 Tuben versehen ist, auf die Haut, die vorher sauber von den Haaren befreit wird, aufgelegt. Das Glasgefäss wird mit einer Gelatinelösung in warmem Zustand mit der Haut verkittet. Nach Erstarrung der Gelatine, was nach ca. einer halben Stunde der Fall ist, füllt man die Glasglocke mit dem zu untersuchenden Öl gerade so, dass das Öl den von der Glasglocke abgegrenzten Hautbezirk vollständig deckt. Es hat sich bei den Versuchen jedoch gezeigt, dass die ätherischen Öle die Gelatine z. T. zu lösen vermögen, was eine Undichtigkeit der Glasglocke zur Folge hatte. Zur Behebung dieses Fehlers wurde jeweils auf die Gelatineschicht noch eine Schicht Wachs gegossen, worauf eine Undichtigkeit nicht mehr beobachtet werden konnte. Zur Vorsicht wurde das Ganze noch mit einer elastischen Binde fixiert, damit das Glasgefäss durch ev. Bewegungen des Versuchstieres nicht mehr verschoben werden konnte.

Um die Exspirationsluft von der Inspirationsluft scharf trennen zu können, wurde dem Kaninchen eine Gummimaske über den Kopf gezogen, in der 2 sog. Müller'sche Ventile eingebaut sind. Es sind dies 2 Ventile mit sehr dünnen Gummimembranen, die es ermöglichen, In- und Exspirationsluft streng zu trennen. Es

ist bei dieser Versuchsanordnung auch möglich, den Inspirationsschlauch beliebig zu verlängern, so dass reine Luft von draussen verwendet werden kann.

Der chemische Nachweis der ätherischen Öle aus der aufgefangenen Exspirationsluft war folgender: Eine Vanillinsalzsäurelösung als Reagens wird mit dem von der Exspirationsluft durchströmten Wasser durchgeschüttelt und zwar wird die Vanillinsalzsäurelösung so hergestellt, dass 1 g kristallinisches Vanillin mit 5 ccm konz. HCl 1,19 zusammengebracht wird. Von dieser Lösung werden zur Reaktion 5 ccm benötigt, die mit 1 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit im Reagensglas vorsichtig erwärmt werden. Fällt die Reaktion positiv aus, d. h. enthält das durchströmte Wasser ein ätherisches Öl, so erhalten wir eine Farbreaktion, die je nach dem betreffenden ätherischen Öl von blauer bis rötlicher Farbe ist. Der Nachweis mit dem Geruchsorgan ist nicht zuverlässig, da die Luft im Versuchsraum oft stark verunreinigt war. Zudem ist diese Methode individuell stark verschieden, somit zu ungenau.

Versuchsreihe.

I. Versuch mit Ol. Eucalypti.

Nachdem das Tier aufgebunden und die Apparatur montiert ist, wird es noch einige Zeit so belassen, damit es sich beruhigt und damit In- und Exspiration möglichst regelmässig werden. Ist dieser Zustand eingetreten, wird das Öl unverdünnt durch eine der Tuben eingegossen (Menge ca. 20 ccm).

Nach 30 Minuten blieb die Reaktion vollständig negativ, wurde nach 1½ Stunden schwach positiv und nach 2 Stunden deutlich positiv. Das Gefäss wurde dann sorgfältig gelöst und weggenommen, der mit dem ätherischen Öl bedeckt gewesene Hautbezirk sauber gereinigt. Ebenfalls wurde das Glasgefäss, das von der Exspirationsluft durchströmt wurde, gewechselt.

Der Versuch geht weiter, und zwar wird jetzt darauf geachtet, wie lange nach Fortnahme des Gefässes die Reaktion positiv bleibt. 3 Stunden nach Wegnahme war die Reaktion schwächer und nach 4 Stunden schwach positiv. Hier wurde der Versuch abgebrochen. Das Tier zeigte an der bedeckt gewesenen Bauchhaut eine starke Hyperämie. Die Haut fühlte sich heiss an. Durch den Versuch sichtlich hingenommen, ging es 3 Stunden nachher zu Grunde.

Nach dem Versuch wird die ganze Apparatur ausgekocht und dann mit Äther durchgewaschen und nachher getrocknet. Ebenfalls vor jedem Versuch werden noch 2 weitere Reaktionen gemacht, davon ist die eine ein Leerversuch mit destilliertem Wasser, die andere eine Probereaktion mit dem zu untersuchenden Öl. Sie ist notwendig, damit wir uns vor jedem Tierversuch über die zu erwartende Farbreaktion orientieren können. Sie wird in der Weise vorgenommen, dass von dem betreffenden Öl eine $1^0/_{00}$ Emulsion hergestellt wird, mit der die oben beschriebene Vanillinsalzsäurereaktion ausgeführt wird.

II. Versuch mit Ol. Thymii.

Neben der Vanillinsalzsäurereaktion konnte bei diesem Versuch auch die Diazoreaktion angewandt werden. Letztere Reaktion ergab schon nach 50 Minuten Versuchsdauer ein schwach positives Resultat und war nach 1½ Stunden stark positiv, währenddem die Vanillinsalzsäurereaktion erst nach 2 Stunden ein positives Resultat ergab. Nach Wegnahme des Gefässes und Reinigung der Hautstelle waren beide Reaktionen nach 3 Stunden noch schwach positiv. Das Tier ging 6 Stunden nach Beendigung des Versuches ein.

III. Versuch mit Ol. Citrii,

ergab mit der Vanillinsalzsäurereaktion nach 1 Stunde eine schwach positive Reaktion, nach einer weiteren Stunde war die Farbreaktion sehr deutlich. Das Tier blieb am Leben.

IV. Versuch mit Ol. Therebinthinae.

Kurz nach Beginn des Versuches ging das Tier an plötzlicher Atemlähmung ein, obschon bei der Prüfung die Ventile intakt waren. Der Versuch wurde wiederholt und verlief beim 2. Tier vollständig normal. Die Reaktion blieb nach 30 Minuten negativ, wurde nach 1 Stunde schwach positiv und nach 2 Stunden deutlich positiv. Nach Wegnahme des Gefässes war die Reaktion nach 4 Stunden noch schwach positiv. Das Tier zeigte an der Bauchhaut eine aussergewöhnlich starke Hyperämie. Es zeigten sich am folgenden Tag schwere Entzündungserscheinungen, so dass das Tier am 3. Tag einging.

V. Versuch mit Ol. Rosmarini.

Nach einer halben Stunde Versuchsdauer blieb die Vanillinsalzsäurereaktion negativ, ebenso nach einer Stunde, erst nach

2 Stunden schwach und nach 2½ Stunden deutlich positiv. Die Reaktion war 4 Stunden nach Wegnahme des Gefässes noch schwach positiv. Das Tier blieb am Leben.

VI. Versuch mit Ol. Bergamotti.

Die Reaktion zeigte schon nach 30 Minuten einen schwachen Farbenumschlag und nach 1 Stunde eine deutlich positive Reaktion. Nach Wegnahme war die Reaktion nach 3 Stunden schwach positiv. Das Tier blieb am Leben.

VII. Versuch mit Ol. Pini.

Bei diesem Versuch trat auch eine länger dauernde Atemstörung ein, die sich jedoch von selber behob. Die Reaktion war nach einer Stunde schwach, nach 1½ Stunden stark positiv. Nach der Entfernung des Öles blieb die Reaktion 3 Stunden positiv, nach 4 Stunden konnte nur noch ein ganz schwacher Farbumschlag konstatiert werden. Das Tier blieb am Leben.

VIII. Versuch mit Ol. Juniperi.

Nach 1 Stunde Versuchsdauer wurde der Farbenumschlag deutlich, 2 Stunden nachher stark positiv. Bei diesem Versuch konnte neben dem chemischen Nachweis auch der Nachweis mit dem Geruchsorgan als positiv bezeichnet werden. Die Reaktion blieb nach Wegnahme des Gefässes 4 Stunden positiv. Das Tier ging nach 3 Tagen ein.

IX. Versuch mit Ol. Lavendulae.

Schon nach ½ Stunde konnte eine schwach positive Reaktion festgestellt werden, die nach 1 Stunde in eine stark positive überging. Die Reaktion war 5 Stunden nach Wegnahme negativ. Das Tier blieb am Leben.

Zusammenfassung.

Bei allen den angestellten Versuchen fielen die Reaktionen positiv aus, d. h. sämtliche der untersuchten ätherischen Öle konnten in der Exspirationsluft nachgewiesen werden. Beim II. Versuch konnte auch die Diazoreaktion angewandt werden, die ebenfalls ein positives Resultat ergab. Das Zeitintervall, berechnet vom Beginn

des Versuches bis zum Auftreten einer schwachen, dann deutlich positiven Reaktion, ergab an Hand der beobachteten Zeiten keine grossen Differenzen und betrug durchschnittlich 1,5—3 Stunden. Nach Wegnahme des Gefässes und Reinigung der bedeckt gewesenen Hautstelle, war die Reaktion durchschnittlich 3—4 Stunden nachher schwach positiv. Eine einwandfreie negative Reaktion konnte nicht beobachtet werden, was verständlich ist, wenn man berücksichtigt, dass eine vollständige Reinigung der Hautstelle praktisch nicht durchgeführt werden konnte, da in den kurz geschnittenen Haaren immer noch kleine Reste des ätherischen Öles zurückblieben und resorbiert wurden und so die schwach positive Reaktion erklären. Doch konnte einwandfrei nach Wegnahme des Gefässes und Reinigung der Hautstelle ein progredientes Schwächerwerden der Vanillinsalzsäurereaktion beobachtet werden. Neben dem qualitativen Nachweis können auch in Bezug auf Quantität des zur Resorption gelangenden ätherischen Öles einige Angaben gemacht werden. Eine quantitative Bestimmung wurde nicht ausgeführt, jedoch lässt die Intensität der Farbreaktion, die beim Tierversuch gefunden wurde, verglichen mit einer bekannten verdünnten Emulsion des betreffenden ätherischen Öles, wie sie als Leerversuch oben beschrieben wurde, einen, wenn auch nicht sehr genauen Schluss auf die Menge des in der Exspirationsluft vorhandenen Öles zu. Der Farbumschlag ist bei einer $1^0/_{00}$ Emulsion eines ätherischen Öles um vieles intensiver als derjenige, der beim Tierversuch festgestellt werden konnte, folglich werden nur sehr geringe Mengen mit der Exspirationsluft ausgeschieden.

Bei den ersten Versuchen gingen die Tiere meistens sehr rasch zu Grunde. Es ist dies wohl nicht als eine ausschliessliche Giftwirkung der ätherischen Öle aufzufassen, sondern als Folge der sehr langen Versuchsdauer, denn als in den späteren Versuchen die Tiere eine kurze Zeit losgebunden wurden und sich etwas erholen konnten, blieben mit Ausnahme eines Tieres alle am Leben. Einzig das Ol. Juniperi hinterliess so starke Hautveränderungen entzündlicher Art, dass das Tier infolge der nachher eingetretenen Infektion zu Grunde ging.

Es kann somit an Hand dieser Versuche eindeutig angenommen werden, dass die ätherischen Öle, wenn sie auf die Haut aufgelegt oder einmassiert werden, durch die Haut hindurch diffundieren, ins Blut übergehen und in der Exspirationsluft nachgewiesen werden können.